



University of Groningen

## Over de relatie macrophaag-fibroblast in doorstromingsculturen van exsudaatcellen volgens De Haan.

Vos, Otto

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
1953

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Vos, O. (1953). Over de relatie macrophaag-fibroblast in doorstromingsculturen van exsudaatcellen volgens De Haan. Groningen: s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## SAMENVATTING

De aan dit proefschrift ten grondslag liggende experimenten zijn uitgevoerd met weefselculturen van exsudaatcellen uit de buikholte van konijnen. Als prikkel voor het verkrijgen van deze exsudaatcellen werden de konijnen op twee achtereenvolgende dagen ingespoten met een Ringer-oplossing. De derde dag werden de exsudaatcellen uit de buikholte geheveld. Gekweekt werd in doorstromingsculturen volgens DE HAAN. In deze culturen ontstond na enkele dagen kweken uit de macrophagen een syncytiaal netwerk van fibroblasten, waarnaast een wisselend aantal macrophagen aanwezig bleef. De granulocyten gingen in deze dagen te gronde en werden gefagocyteerd door de macrophagen (DE HAAN). Tussen de aantallen fibroblasten en macrophagen ontstond een zeker evenwicht. Van deze evenwichtstoestand tussen macrophagen en fibroblasten werd gebruik gemaakt voor een onderzoek naar de mogelijke invloeden op de omvorming van macrophagen in fibroblasten en van fibroblasten in macrophagen. Voor tot dit onderzoek werd overgegaan, werd eerst een uitvoerig onderzoek ingesteld naar:

1. de aard van de exsudaatcellensuspensie en de invloed daarop van het meerdere malen gebruiken van een konijn voor het verkrijgen van deze cellensuspensie;
2. het gedrag van de cultuur gekweekt in de routine cultuurvloeistof, bestaande uit de zgn. buikholtevloeistof + 5 % serum + 100 mg % glucose;
3. de invloed van een auto- en homoloog milieu en heteroloog serum op de cultuur. Op deze wijze werd een inzicht verkregen in de normale aard van de exsudaatcellensuspensie en het normale verloop van de cultuur. Verder bleek dat geen der genoemde invloeden een essentiële verandering in de aard van de exsudaatcellensuspensie of het verloop van de cultuur veroorzaakte, zodat binnen deze variaties een vrijwel uniform uitgangsmateriaal en standvastig cultuurverloop verzekerd was.

Een overzicht van de literatuur over de ontdekking van de histiocytaire cellen en de ontwikkeling van het begrip „reticulo-histiocytaire systeem” werd gegeven. Gewezen werd op de moeilijkheid, om tot een scherpe afgrenzing te komen van de cellen, die tot dit systeem behoren, en de verankerde cellen van het bindweefsel. Uitvoerig is ingegaan op de literatuur over de omvorming van fibroblasten in macrophagen in weefselcultuur en de oorzaken die daarvoor beschreven zijn. De meeste beschreven oorzaken zijn echter irritaties, die misschien wel de uiteindelijke factor(en), die de omvorming bewerkstelligt (en) kunnen vrijmaken, maar zeker niet deze factoren zelf vertegenwoordigen, omdat zij in vivo meest onbestaanbaar zijn. Door CHÈVREMONT en THOMAS enerzijds en JANCsó en TÖRÖ anderzijds, zijn echter in de vorm van respectievelijk histamine en choline twee zuivere chemische stoffen beschreven, die voor de omvorming van andere cellen in macrophagen verantwoordelijk zouden zijn en ook in vivo een rol zouden kunnen spelen. Wij hebben daarom de invloed van deze stoffen op het macrophagen/fibroblasten-evenwicht in onze culturen onderzocht. Bij dit onderzoek werd steeds zo gekweekt, dat alle factoren, behalve de te onderzoeken factor, in één reeks culturen identiek waren, zodat dus een eventueel afwijkend gedrag van één der culturen slechts aan de te onderzoeken stof geweten kon worden. Noch van choline (in een concentratie tussen 25  $\gamma$  en 5000  $\gamma$ /cc), noch van histamine (in een concentratie tussen  $\frac{1}{2}$   $\gamma$  en 100  $\gamma$ /cc) kon enige invloed op de omvorming van fibroblasten in macrophagen worden vastgesteld. Het antihistaminepreparaat „Antistine” (Ciba) bleek zeer toxisch te zijn. Een invloed van deze stof op het macrophagen/fibroblasten-evenwicht kon niet worden aangetoond. Uit choline- en histaminebepalingen bleek, dat zowel choline als histamine niet in concentraties, die door THOMAS en CHÈVREMONT of JANCsó en TÖRÖ als werkzaam worden opgegeven, in de cultuurvloei-stof voorkwamen en, dat deze stoffen aan de cultuurvloei-stof toegevoegd, tijdens het kweken niet, of hoogstens tot de helft, afgebroken werden. De negatieve resultaten mochten dus niet geweten worden aan het aanwezig zijn van een reeds optimale concentratie van choline of histamine in de normale cultuurvloei-stof, of aan een snelle afbraak van de toegevoegde stoffen tijdens het kweken. Wij kunnen dan ook in geen geval de conclusies van CHÈVREMONT

delen, dat choline „le facteur déterminant” voor de „transformation histiocyttaire” zou zijn, noch die van JANCSÓ en TÖRÖ, dat histamine „the physiological activator” van het reticulo-histioctaire systeem zou zijn, te meer omdat wij van histamine niet het beschreven stimulerend effect op de phagocytose van macrophagen konden aantonen. Anderzijds sluiten onze experimenten de mogelijkheid niet uit, dat choline of histamine van invloed zouden kunnen zijn op de omvorming van andere cellen in macrophagen onder bepaalde omstandigheden, en in het bijzonder onder de experimentele omstandigheden van THOMAS en CHÈVREMONT of van JANCSÓ en TÖRÖ. Overigens zijn de experimenten van genoemde auteurs zelf niet geheel overtuigend.

Daarentegen werd bij kweken in een cultuurvloeistof, bestaande uit buikholtevoeistof waaraan was toegevoegd homoloog of heteroloog (runder)serum tot een hoge concentratie (50 %) een duidelijke verschuiving van het macrophagen/fibroblasten-evenwicht ten gunste van de macrophagen vastgesteld. Deze invloed van een hoge serumconcentratie was in alle experimenten duidelijk, maar was niet altijd even uitgesproken. Vastgesteld werd, dat de invloed van een hoge serumconcentratie niet het gevolg was van een toxiciteit van deze serumconcentratie voor de fibroblasten, noch van een sterke verdunning van een eventueel aanwezige factor in de buikholtevoeistof, die de omvorming van macrophage in fibroblast zou stimuleren. Het werd waarschijnlijk gemaakt, dat de oorzaak van de verandering van de macrophagen/fibroblasten-verhouding door de hoge serumconcentratie berustte op een remming van de overgang van macrophage in fibroblast. Een zeker stimulerend effect op de omvorming van fibroblasten in macrophagen kon echter niet uitgesloten worden. Dat een „Macrophage Promoting Factor” in de zin van POMERAT de oorzaak voor de verandering van de macrophagen/fibroblasten-verhouding zou zijn was zeer onwaarschijnlijk, omdat ook runderserum, dat de M.P.F. volgens POMERAT niet zou bezitten, eenzelfde effect had als konijnenserum. Voor een nader onderzoek naar de factor in het serum, die verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de verandering van het macrophagen/fibroblasten-evenwicht, werd de invloed van verschillende fracties van het serum onderzocht nl.:

- 1e. de dialyseerbare fractie;
- 2e. de eiwitfractie;
- 3e. de albuminefractie;
- 4e. de globulinefractie.

Vastgesteld werd, dat volledig serum, de serumeiwitfractie, de albuminefractie en de globulinefractie, alle hetzelfde effect op het macrophagen/fibroblasten-evenwicht hadden. Het serumdialysaat had geen effect. Zowel de albuminefractie, als de globulinefractie hadden hetzelfde effect als het volledige serum en de serumeiwitten gezamenlijk. De factor, die de remming van de overgang van macrophaag in fibroblast veroorzaakte, was dus duidelijk in de eiwitfractie van het serum aanwezig. Het was niet mogelijk een bepaalde eiwitfractie met een specifieke werking op de relatie macrophaag-fibroblast af te zonderen. Aangenomen moest dus worden, dat de serumeiwit-concentratie de verandering van het macrophagen/fibroblasten-evenwicht in onze culturen veroorzaakte.

In Hoofdstuk VII werd tenslotte besproken welke conclusies uit het verrichte onderzoek mogen worden getrokken en welk belang deze voor ons inzicht in het gebeuren in het levende organisme kunnen hebben. Aangenomen werd, dat het gehele fysisch-chemische milieu van de cel van invloed is op de toestand en vorm waarin zij verkeert. De serumeiwitconcentratie zou naast andere factoren, zoals de pH, celafbraakproducten, intermediaire stofwisselingsproducten, bacterietoxinen, histamine, choline, hormonen etc. van invloed kunnen zijn op de omvorming van fibroblasten in macrophagen. De waargenomen remming van de omvorming van macrophagen in fibroblasten en de eventuele stimulering van de omvorming van fibroblasten in macrophagen in vitro, door een hoge serumconcentratie zou ook in vivo in het bijzonder bij ontstekingen van belang kunnen zijn. Door de verhoogde permeabiliteit van de capillairen in een ontstekingsgebied neemt de eiwitconcentratie in het interstitiële weefsel aldaar toe. De omvorming van macrophagen in bindweefselcellen zou hierdoor geremd en de omvorming van bindweefselcellen in macrophagen eventueel gestimuleerd kunnen worden.